

Η ιστομηχανική (tissue engineering) ως μέθοδος αντιμετώπισης ασθενειών, ανήκει σε μια ευρύτερη κατηγορία μεθόδων που έχουν ως κέντρο το κύτταρο. Το κύτταρο αποτελεί τη δομική μονάδα, το βασικό συστατικό αλλά και το αντικείμενο μελέτης της ιστομηχανικής. Σκοπός είναι τόσο η κατανόηση των ιδιοτήτων και λειτουργιών αυτού του τόσο βασικού βιολογικού συστήματος, αλλά και η ανάπτυξη βιολογικών υποκατάστατων για την επαναφορά, τη διατήρηση ή και τη βελτίωση της λειτουργίας ενός ιστού.

Η ιστομηχανική αποτελεί έναν τομέα της βιοϊατρικής τεχνολογίας που αναπτύσσεται ταχύτατα και βρίσκει όλο και μεγαλύτερη απήχηση στους νέους ερευνητές και επιστήμονες. Οι ειδικότητες που μπορεί να συμμετέχουν σε μια εφαρμογή ιστομηχανικής περιλαμβάνουν μηχανολόγους μηχανικούς, μοριακούς και κυτταρικούς βιολόγους, χημικούς μηχανικούς και χειρουργούς ενώ ανάλογα με την εφαρμογή, μπορεί να απαιτούνται και γνώσεις από πολλά διαφορετικά γνωστικά πεδία, όπως ρευστά, τεχνολογία των υλικών κ.λπ.

Τα προϊόντα που παράγονται από εφαρμογές της ιστομηχανικής για την ιατρική (tissue-engineering medical products, TEMPs), μπορούν να πάρουν μια από τις παρακάτω δυνατές μορφές:

- Υβριδικά προϊόντα που περιέχουν βιολογικά μέρη (π.χ. κύτταρα) με ή χωρίς μη βιολογικά μέρη (π.χ. δομές από πολυμερές υλικό).
- Προϊόντα τα οποία προκαλούν μια συγκεκριμένη απόκριση σε έναν ιστό (π.χ. αναγέννηση).
- Βιολογικά κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί ειδική διαχείριση στο εργαστήριο (π.χ. γενετικά τροποποιημένα, μεταλλαγμένα κύτταρα).

Τα προϊόντα που παράγονται από εφαρμογές ιστομηχανικής μπορεί είτε να συμμετέχουν σε μια συνολική μέθοδο αντιμετώπισης μιας ασθένειας, είτε να αποτελούν από μόνα τους ολοκληρωμένη θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση η χρήση τους αναμένεται να αυξηθεί μέσα στις επόμενες δεκαετίες και η μελέτη τους να ενταθεί.

Στην περίπτωση που έχουμε καταστροφή ή δυσλειτουργία ενός ιστού, ο συμβατικός τρόπος θεραπείας περιλαμβάνει συνήθως, είτε την αντικατάσταση του ιστού από κάποιο μη βιολογικό πρόσθετο (implant), είτε την αντικατάσταση ολόκληρου του οργάνου με μεταμόσχευση (transplantation). Η θεραπεία με χρήση της ιστομηχανικής δεν περιλαμβάνεται σε καμία από της παραπάνω κατηγορίες, αλλά αντίθετα έχει ως στόχο την αντικατάσταση μόνο του κατεστραμμένου τμήματος από ιστό ο οποίος συντίθεται από κύτταρα των παρακάτω κατηγοριών:

- i. Αυτόλογο (Autologous): ο δότης είναι και λήπτης.
- ii. Συγγενές (Syngeneic): ο δότης έχει το ίδιο γενετικό υλικό με τον λήπτη (π.χ. χρήση κυττάρων από συγγενή 1^{ου} βαθμού).
- iii. Αλλογενές (Allogenic): ο δότης και ο λήπτης ανήκουν στο ίδιο είδος (π.χ. χρήση κυττάρων από έναν οποιονδήποτε άνθρωπο σε άλλον).
- iv. Ξενογενές (Xenogenic): ο δότης και ο λήπτης ανήκουν σε διαφορετικά είδη (π.χ. χρήση κυττάρων από ζώο σε άνθρωπο).

Βέβαια και οι βασισμένες στα κύτταρα θεραπείες δεν αποτελούν καινοτομία, αλλά χρησιμοποιούνται εδώ και πολλές δεκαετίες. Ένα κλασσικό παράδειγμα αποτελεί η μεταμόσχευση αίματος σε άτομα που πάσχουν από αναιμία, όπου η δική τους αδυναμία να παράγουν ερυθρά αιμοσφαίρια καλύπτεται από την εισαγωγή αλλογενών κυττάρων στον οργανισμό τους μέσω μεταμόσχευσης.

3.1 Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα

Οι μεθοδολογίες της ιστομηχανικής που σχετίζονται με κάθε τύπο ιστού και κυττάρων μπορεί να διαφοροποιούνται δραματικά μεταξύ τους. Έτσι είναι κρίσιμο για ένα μηχανικό που απασχολείται στον τομέα να γνωρίζει κάποιες βασικές ιδιότητες των ιστών και των κυττάρων με τα οποία θα ασχοληθεί. Παρακάτω θα εξετάσουμε μερικούς τύπους ιστών και τις ιδιότητές τους.

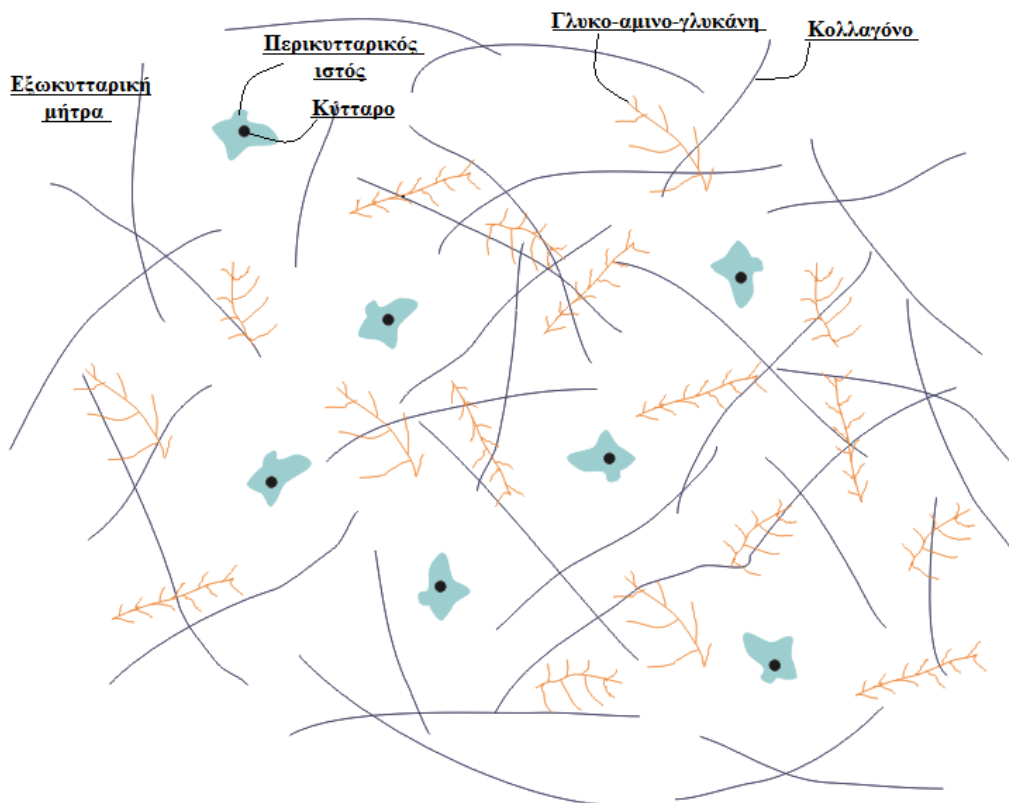
Χόνδρος (cartilage)

Χόνδρος βρίσκεται σε όλες τις αρθρώσεις του σώματός μας. Βασική του λειτουργία είναι να μειώνει τις τριβές των αρθρώσεων στο ελάχιστο και να προστατεύει τα οστά από το να έρχονται σε επαφή και να φθείρονται. Αποτελεί λοιπόν ένα μαλακό μαξιλαράκι που καλύπτει το οστό στην περιοχή τριβής και το προστατεύει. Ο υγιής ιστός είναι μαλακός, υγρός και έχει λευκό χρώμα. Η πιο συνηθισμένη ασθένεια που σχετίζεται με το χόνδρο είναι η αρθρίτιδα.

Ο χόνδρος είναι ένα λίγο ασυνήθιστο είδος ιστού με διαφορετική δομή και ιδιότητες από τους άλλους ιστούς του σώματός μας. Σε αντίθεση με πολλούς άλλους ζωντανούς ιστούς, δεν διαρρέεται από αιμοφόρα αγγεία, δεν αποτελεί μέρος του λεμφικού συστήματος και δεν υπάρχουν σε αυτόν νεύρα.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που κάνει τον ιστό του χόνδρου ξεχωριστό, είναι η πολύ χαμηλή πυκνότητά του σε κύτταρα. Τα λεγόμενα χονδροκύτταρα (chondrocytes) βρίσκονται στον ιστό του χόνδρου σε συγκέντρωση της τάξης των χιλίων κυττάρων ανά κυβικό εκατοστό. Σε άλλους ιστούς η συνήθης συγκέντρωση κυμαίνεται σε μερικές εκατοντάδες χιλιάδες κύτταρα ανά κυβικό εκατοστό.

Στο παρακάτω σχήμα βλέπουμε σχηματικά τη δομή του ιστού του χόνδρου. Παρατηρούμε ότι αποτελείται κυρίως από την εξωκυτταρική μήτρα (extracellular matrix, ECM) στην οποία βρίσκονται διασκορπισμένα αραιά τα χονδροκύτταρα. Τα χονδροκύτταρα περιβάλλονται από μια δεύτερη μήτρα, τον περικυτταρικό ιστό (pericellular matrix, PCM).



Εικόνα 3.1: Ιστός χόνδρου.

Συνολικά στον ιστό του χόνδρου το 80% είναι νερό και για το λόγο αυτό ο ζωντανός ιστός έχει υφή μαλακή και υγρή σαν ένα ζελέ. Από το υπόλοιπο στερεό μέρος το 15% είναι κολλαγόνο. Το κολλαγόνο που βρίσκεται στην εξωκυτταρική μήτρα είναι τύπου 2 (col II), ενώ το κολλαγόνο στην περικυτταρική μήτρα είναι τύπου 6 (col IV). Το κολλαγόνο είναι μια ινώδης πρωτεΐνη άτακτα διασκορπισμένη στον ιστό, η οποία καταφέρει να συγκρατεί σε μια ενιαία δομή παρά την μεγάλη του περιεκτικότητα σε νερό.

Επίσης, στο στερεό μέρος του ιστού ανήκουν και γλυκο-αμινο-γλυκάνες (GAGs) σε ποσοστό περίπου 5%. Οι πρωτεΐνες αυτές, λόγω του ισχυρά αρνητικού φορτίου τους και της δομής τους, έχουν την ιδιότητα να προσελκύουν και να συγκρατούν το νερό γύρω τους. Έτσι συνδράμουν το κολλαγόνο στην συγκράτηση του χόνδρου σε ένα ενιαίο ιστό. Χαρακτηριστικό είναι ότι απώλεια νερού για το χόνδρο σημαίνει ότι χάνει σιγά - σιγά τις λειτουργικές του ιδιότητες και εν τέλει μπορεί να έχουμε και πλήρη καταστροφή του ιστού.

Τέλος, τα χονδροκύτταρα αποτελούν στον ιστό ποσοστό μικρότερο από 1%. Η παρουσία τους όμως είναι πολύ σημαντική, αφού περαιτέρω μείωση του αριθμού τους οδηγεί σε περαιτέρω κατάρρευση του ιστού. Αυτό είναι πολύ λογικό αν σκεφτεί κανείς ότι αυτά τα λιγοστά κύτταρα είναι το ενεργητικό μέρος του ιστού που παίρνει «αποφάσεις» για την εξέλιξη και την επιβίωσή του.

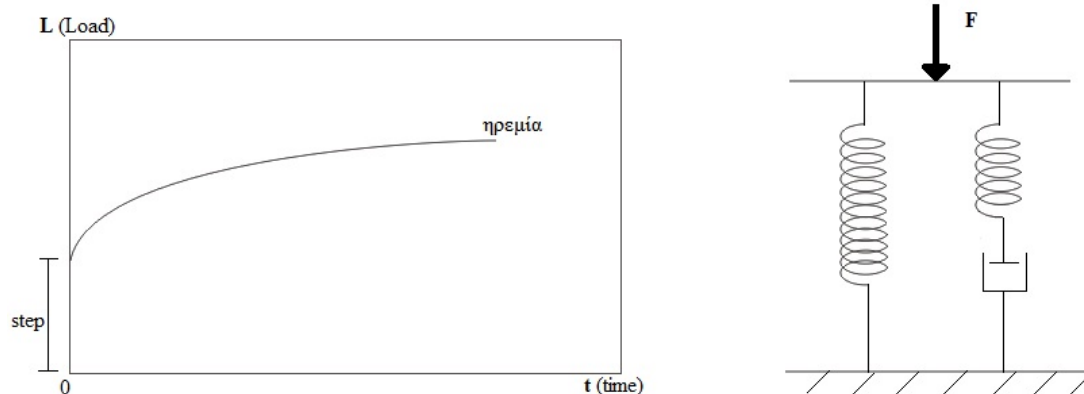
Όπως είδαμε η σημαντικότερη ασθένεια που σχετίζεται με το χόνδρο είναι η αρθρίτιδα, με εκατομμύρια ασθενείς ανά τον κόσμο. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μειωμένη κινητικότητα και υποφέρουν από έντονους πόνους και παραμορφώσεις στις αρθρώσεις τους. Γενικά μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μια αποδοτική θεραπεία για όλες τις περιπτώσεις και συνήθως χορηγούνται στους ασθενείς αναλγητικά και φάρμακα για να μειώσουν τον ρυθμό εξέλιξης της ασθένειας.

Στην αρθρίτιδα διακρίνουμε κυρίως δύο είδη, την ρευματοειδή αρθρίτιδα και την οστεοαρθρίτιδα. Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουμε την μορφή αυτοάνοσου νοσήματος, όπου ο οργανισμός αποφασίζει να καταστρέψει το χόνδρο. Αυτό πραγματοποιείται ελευθερώνοντας στην περιοχή του χόνδρου κάποιες πρωτεΐνες και ένζυμα που διαλύουν τη δομή. Ένα παράδειγμα τέτοιας πρωτεΐνης είναι η ιντερλευκίνη. Στην οστεοαρθρίτιδα, από την άλλη, τα ίδια τα κύτταρα του χόνδρου αποφασίζουν την καταστροφή του ιστού με ένα μηχανισμό που δεν είναι γενικά γνωστός. Τέλος υπάρχει και η φυσική φθορά που επέρχεται στο χόνδρο με την πάροδο του χρόνου, καθώς και φθορές που οφείλονται σε τραυματισμούς και ατυχήματα.

Δεδομένου ότι ο χόνδρος αποτελεί ένα τόσο σημαντικό αλλά και τόσο παράξενο κομμάτι του οργανισμού μας, οι μηχανικοί καλούνται να βρουν λύσεις, όχι μόνο για την ανεύρεση μεθόδων αποκατάστασης του ιστού με χρήση της ιστομηχανικής, αλλά και για να διερευνήσουν περαιτέρω τις ιδιότητές του. Αφού ο χόνδρος δέχεται μηχανικά φορτία κατά την κίνηση των αρθρώσεων, όπως είναι λογικό μας ενδιαφέρουν οι μηχανικές του ιδιότητες.

Μέχρι τώρα γνωρίζουμε τις μηχανικές ιδιότητες των κυττάρων και τις ιδιότητες της εξωκυτταρικής μήτρας. Έτσι αναπτύχθηκαν μέθοδοι για την εύρεση των ιδιοτήτων του περικυτταρικού ιστού. Γενικά αναπτύχθηκαν τρεις μέθοδοι. Αρχικά οι επιστήμονες προσπαθούσαν με ένζυμα (κολλαγονάση) να καταστρέψουν την εξωκυτταρική μήτρα για να απομονώσουν το PCM. Αυτό όμως οδηγούσε σε καταστροφή και του περικυτταρικού ιστού και έτσι η μέθοδος δεν απέδωσε. Στη συνέχεια οι επιστήμονες προσπάθησαν να εξάγουν το PCM ασκώντας μηχανικές μεθόδους. Η μέθοδος αυτή απέδωσε αλλά ήταν πάρα πολύ αργή. Τέλος, αναπτύχθηκε η μέθοδος όπου με αναρρόφηση και φυγοκέντριση εξάγεται το κύτταρο μαζί με το PCM, ώστε να μελετηθούν οι μηχανικές του ιδιότητες. Η μέθοδος αυτή είναι η βέλτιστη αφού είναι πολύ γρήγορη και δεν καταστρέφει τον περικυτταρικό ιστό.

Η διερεύνηση των μηχανικών ιδιοτήτων των ιστών γίνεται κυρίως καταγράφοντας την απόκριση του ιστού σε ένα ή περισσότερα βηματικά φορτία και κατασκευάζοντας τα αντίστοιχα μηχανικά μοντέλα.



Εικόνα 3.2: Απόκριση σε βηματικό φορτίο και μηχανικό μοντέλο.

Ήπαρ (Liver)

Το κυριότερο χαρακτηριστικό του ήπατος είναι ότι πραγματοποιεί μια σειρά από πολύπλοκες και πολύ σημαντικές λειτουργίες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Το ήπαρ, ή αλλιώς συκώτι, μεταβολίζει τις πρωτεΐνες, τα λίπη και τους υδατάνθρακες που λαμβάνουμε από την τροφή. Ακόμα αποτοξινώνει τον οργανισμό από τις ξένες ουσίες και παράγει πρωτεΐνες κρίσιμες για την επιβίωση του ανθρώπου, ενώ παράγει και την χολή που είναι απαραίτητη για τη διαδικασία της πέψης.

Κάθε χρόνο πάνω από 30.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους από διάφορες ασθένειες του ήπατος μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Επίσης, από το 2010 θεωρείτε ότι περισσότεροι άνθρωποι μολύνονται από τον ιό της Ηπατίτιδας C, παρά από τον ιό του HIV. Από τα παραπάνω καταλαβαίνουμε πόσο κρίσιμο είναι να βρεθεί ένας τρόπος να αποκαθίσταται το ήπαρ.

Δυστυχώς, εξαιτίας των πολλών διαφορετικών λειτουργιών που επιτελεί το ήπαρ, δεν υπάρχει απλή φαρμακευτική, ή προσθετική, ή χειρουργική μέθοδος που να αποκαθιστά πλήρως τη λειτουργία του ήπατος, εκτός από την ολική μεταμόσχευση. Παρ' όλα αυτά προσπάθειες για να υποστηριχθεί, έστω και για βραχύ χρονικό διάστημα, η ζωή ασθενών με σοβαρές επιλοκές στο ήπαρ, γίνονται από τη δεκαετία του 1970. Η πρόταση των επιστημόνων είναι η ανάπτυξη εξωσωματικών βιοαντιδραστήρων που θα προσφέρουν πλήρες υποκατάστατο του ήπατος του ασθενούς, τουλάχιστον μέχρι να βρεθεί μόσχευμα ή μέχρι να αναγεννηθεί το ήπαρ που έχει νοσήσει και γενικά να σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

Τέτοιοι βιοαντιδραστήρες υπάρχουν ήδη σε δοκιμαστικό στάδιο και βασίζονται σε ηπατοκύτταρα που καλλιεργούνται στο εργαστήριο και προέρχονται είτε από ανθρώπους, είτε από ζώα. Οι διατάξεις αυτές συνήθως αποτελούνται από πολλούς κοίλους σωλήνες συνδεδεμένους αναμεταξύ τους. Τα κύτταρα της καλλιέργειας στερεώνονται με κάποιο τρόπο σε τμήμα της διάταξης διαχωρισμένο από τη ροή του αίματος ή του πλάσματος του ασθενούς. Στη συνέχεια καθώς διέρχεται η ροή του αίματος ή του πλάσματος του ασθενούς, πραγματοποιούνται όλες οι απαραίτητες λειτουργίες, χωρίς όμως να παρασύρονται τα ηπατικά κύτταρα.

Οι προκλήσεις για να εφαρμοστεί σε ευρύ φάσμα μια τέτοια θεραπεία είναι πολλές. Πρώτα απ' όλα θα πρέπει να υπάρχει επάρκεια ηπατικών κυττάρων, ώστε να πραγματοποιούνται όλες οι απαραίτητες λειτουργίες καθώς το αίμα διαρρέει τη διάταξη. Επίσης, η λειτουργία και η απόδοση των κυττάρων θα πρέπει να διατηρείται σταθερή για όσο διαρκεί η θεραπεία, είτε πρόκειται για μέρες, είτε για εβδομάδες. Ακόμα υπάρχουν περιορισμοί στην συντήρηση των κυττάρων σε εξωσωματικό περιβάλλον και στον τρόπο με τον οποίο μπορεί να γίνει εφαρμογή σε κλινικό περιβάλλον. Επομένως, υπάρχει ένα ευρύ πεδίο έρευνας στον τομέα αυτό.

Δέρμα (Skin)

Το δέρμα είναι ένας πολύ σημαντικός ιστός που απλώνεται και καλύπτει ολόκληρο το σώμα. Βασικά αποτελείται από δύο στρώματα, το δέρμα και την επιδερμίδα. Το δέρμα που αποτελείται κυρίως από ινώδεις πρωτεΐνες, ενώ η επιδερμίδα έχει σαν κύριο συστατικό την κερατίνη.

Το δέρμα γενικά παρουσιάζει αρκετά μεγάλη ευκολία στην καλλιέργεια στο εργαστήριο, ενώ και η μεταμόσχευση θεωρείται σχετικά εύκολη και με μεγάλες πιθανότητες επιτυχίας.

Το δέρμα που παρασκευάζεται με μεθόδους ιστομηχανικής μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα που έχουν υποστεί εγκαύματα ή γενικά όπου απαιτείται πλαστική χειρουργική. Το δέρμα μπορεί να παραχθεί καλλιεργώντας κατάλληλα τα αντίστοιχα κύτταρα και να το τοποθετηθεί τοπικά στις περιοχές που νοσούν. Υπάρχουν αρκετοί τρόποι με τους οποίους μπορεί να καλλιεργηθεί δέρμα στο εργαστήριο και υπάρχει ήδη ένας αριθμός προϊόντων που έχουν εγκριθεί από τους οργανισμούς φαρμάκων και είναι κλινικά διαθέσιμοι.^[3,2]

3.2 Βλαστοκύτταρα (Stem Cells)

Τα βλαστοκύτταρα είναι η πηγή όλων των κυττάρων στο σώμα μας. Οι πιθανές χρήσεις τους για θεραπευτικούς σκοπούς είναι απεριόριστες και έχουν δημιουργήσει ιδιαίτερο ενθουσιασμό στην επιστημονική κοινότητα. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ακόμα πολλά εμπόδια να ξεπεραστούν πριν οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα γίνουν άμεσα εφαρμόσιμες σε κλινικό περιβάλλον.

Τα βλαστοκύτταρα, είτε προέρχονται από έμβρυα, είτε από ενήλικες είναι κύτταρα τα οποία μπορούν, πρώτον, να αναγεννηθούν και, δεύτερον, να διαφοροποιηθούν σε χρονικό διάστημα μίας ή δύο γενεών.

Τα περισσότερα κύτταρα στον ενήλικο οργανισμό είναι ώριμα, διαφοροποιημένα κύτταρα, τα οποία σύντομα πεθαίνουν. Όλα τα διαφοροποιημένα κύτταρα προέρχονται από έναν μικρό πληθυσμό βλαστοκυττάρων που δεν ξεπερνά το 1 στις 100.000 ακόμα και στο μυελό των οστών. Η απομόνωση των βλαστοκυττάρων είναι λοιπόν πολύ σημαντική για την ιστομηχανική γιατί είναι τα μόνα κύτταρα που μπορούν να διατηρηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τα βλαστοκύτταρα στον ενήλικο οργανισμό διαφέρουν από αυτά των εμβρύων. Στον ενήλικο οργανισμό τα βλαστοκύτταρα βρίσκονται σε συγκεκριμένες θέσεις και σκοπό έχουν να ανανεώνουν συγκεκριμένους ιστούς. Έτσι τα ενήλικα βλαστοκύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν μόνο σε κύτταρα μιας συγκεκριμένης οικογένειας. Αντίθετα, τα βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τους πρώτους μήνες της ανάπτυξης ενός εμβρύου μπορούν να διαφοροποιηθούν συχνά σε πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων, ανάλογα με τις συνθήκες υπό τις οποίες θα βρεθούν.

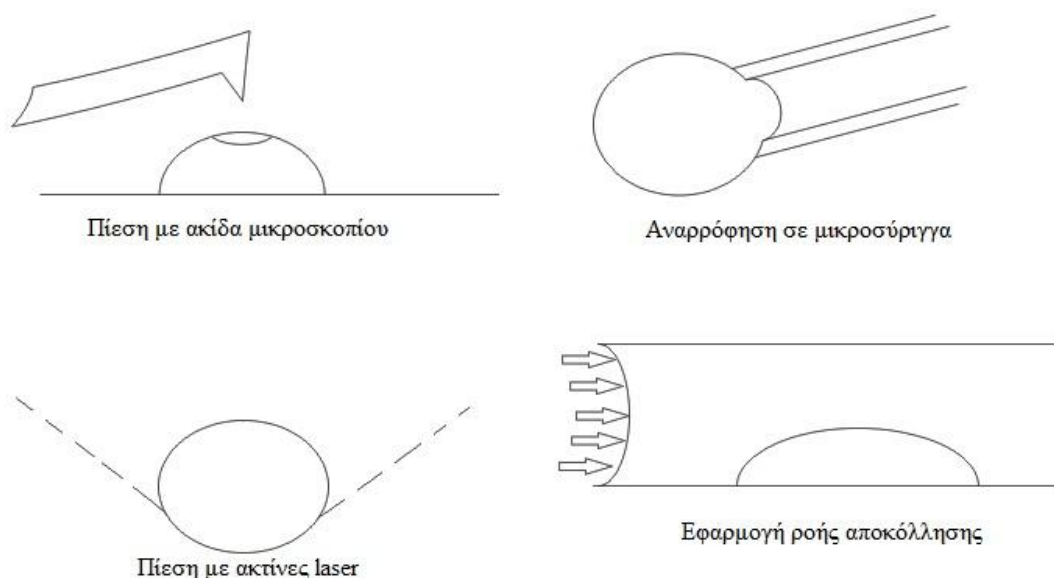
Όπως είναι λογικό και αναμενόμενο τα βλαστοκύτταρα είναι πολύ σημαντικά για την ιστομηχανική. Η δυνατότητά τους να διαφοροποιούνται και να παράγουν νέους ιστούς είναι πολύ χρήσιμη. Μαζί με την ανθεκτικότητά τους και τη δυνατότητά τους να αναγεννιούνται συνεχώς τα κάνει να συγκεντρώνουν όλα τα βασικά χαρακτηριστικά για να υπάρξουν επιτυχημένες εφαρμογές τόσο μέσα στο σώμα του ασθενούς, όσο κι σε εργαστηριακό περιβάλλον.

Βασικές προκλήσεις της ιστομηχανικής για να γίνουν δυνατές εφαρμογές με βλαστοκύτταρα, είναι πρώτον, η απομόνωση βλαστοκυττάρων από ενήλικους ιστούς και δεύτερον, ο εμπλουτισμός ενός πληθυσμού κυττάρων με βλαστοκύτταρα. Στους τομείς αυτούς υπάρχει ευρύ πεδίο έρευνας.

Σε κάθε περίπτωση πάντως έχει αποδειχθεί ότι είναι αρκετά δύσκολο να απομονωθούν και να καλλιεργηθούν βλαστοκύτταρα με σκοπό την μεταμόσχευση.^[3,3]

Αρχικά θα διερευνήσουμε τις μηχανικές ιδιότητες των κυττάρων και τις μεθόδους που υπάρχουν για να τις μετράμε. Γενικά υπάρχουν τεχνικές για να μετράμε τόσο τις παθητικές, όσο και τις ενεργητικές μηχανικές ιδιότητες των μεμονωμένων κυττάρων.

Οι παθητικές μηχανικές ιδιότητες μετρούνται με μεθόδους που επιτρέπουν την διαταραχή της επιφάνειας των κυττάρων. Τέτοιες μέθοδοι είναι η πίεση με την ακίδα ατομικού μικροσκοπίου (atomic force microscope), αναρρόφηση με αρνητική πίεση στο άκρο μιας μικροσύριγγας, συμπίεση με χρήση οπτικών μέσων (laser), αποκόλληση από διατμητική τάση ροής. Οι μέθοδοι αυτοί φαίνονται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 3.3: Μέτρηση παθητικών ιδιοτήτων κυττάρων.

Οι ενεργητικές μηχανικές ιδιότητες των κυττάρων μετρώνται καλλιεργώντας κύτταρα πάνω σε παραμορφώσιμο υλικό γνωστών ιδιοτήτων ή απευθείας πάνω σε αισθητήρες που μετράν το μηχανικό σήμα.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο για την ιστομηχανική αποτελεί η μέτρηση της απόκρισης των κυττάρων σε εξωτερικό μηχανικό φορτίο. Έχει αποδειχθεί ότι όταν τα κύτταρα βρίσκονται υπό μηχανική φόρτιση, τότε οι ιδιότητές τους και οι λειτουργίες τους επηρεάζονται. Αυτό το πεδίο έρευνας είναι ιδιαίτερο ενεργό σήμερα και αναμένεται να δώσει σημαντικά αποτελέσματα για την περαιτέρω ανάπτυξη της ιστομηχανικής. Στην περίπτωση αυτή μελετάμε την συμπεριφορά των κυττάρων όταν εφαρμόζεται σε αυτά σταθερό, μεταβαλλόμενο ή κυκλικό φορτίο.

Οι περισσότεροι ιστοί του ανθρώπινου σώματος εμφανίζουν μηχανικές ιδιότητες που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση πολλών διαφορετικών τύπων κυττάρων με την εξωκυτταρική μήτρα. Στους περισσότερους ιστούς, οι μηχανικές τους ιδιότητες είναι κρίσιμες για την σωστή λειτουργία τους. Για παράδειγμα οι βισκοελαστικές ιδιότητες των αιμοφόρων αγγείων κάνουν δυνατή τη μεταφορά του αίματος σε όλο το σώμα, ενώ οι ιδιότητες του χόνδρου επιτρέπουν στις αρθρώσεις να ανταπεξέρχονται σε πολλές διαφορετικές φορτίσεις. Επιπλέον, εκτός από τις παθητικές μηχανικές ιδιότητες, πολλοί ιστοί ασκούν ενεργητικά φορτία.

Οι παθητικές ελαστικές και βισκοελαστικές ιδιότητες των ιστών μετρώνται σε ιδικά διαμορφωμένες διατάξεις που εφαρμόζουν συνήθως φορτίο θλίψης, εφελκυσμού ή διάτμησης. Κατά την θλίψη, άλλες φορές επιτρέπεται η πλευρική παραμόρφωση του δείγματος του ιστού και άλλες φορές όχι, οπότε προκύπτουν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα. Τα φορτία που εφαρμόζονται μπορεί να είναι βηματικά, συνεχή ή κυκλικά. Οι μετρήσεις γίνονται στις ανάλογες διευθύνσεις με χρήση κατάλληλων αισθητήρων. Σε αυτές τις συσκευές είναι πολύ σημαντικό να διατηρείται ο ιστός στα φυσιολογικά του επίπεδα υγρασίας και θερμοκρασίας, όπως θα ήταν μέσα στο ανθρώπινο σώμα.

Οι ενεργητικές ιδιότητες των ιστών μετρώνται σε παρόμοιες διατάξεις μόνο που πλέον δεν ασκείται εξωτερικό φορτίο, αλλά δύνεται ένα ερέθισμα στον ιστό και μετράται η απόκρισή του. Για παράδειγμα οι ερευνητές έχουν εδώ και πολλά χρόνια προσδιορίσει τις συστολικές ιδιότητες των μυών. Τα πειράματα αυτά γίνονται συνδέοντας το δείγμα μύα σε δύο άγκιστρα τα οποία είναι εξοπλισμένα με αισθητήρες δύναμης. Οι ενεργητικές ιδιότητες του δείγματος σε εφελκυσμό μετρώνται από τους αισθητήρες δίνοντας ένα χημικό ή ηλεκτρικό ερέθισμα στο δείγμα.

Οι μηχανικές ιδιότητες των ιστών είναι κρίσιμες για την επιτυχία μιας εφαρμογής ιστομηχανικής, αφού και ο νέος ιστός που θα παραχθεί θα πρέπει να ανταποκρίνεται στις ίδιες προδιαγραφές. Έχει παρατηρηθεί δε, ότι όταν οι ιστοί φορτίζονται μηχανικά σε περιβάλλον εργαστηρίου, αλλάζουν οι ιδιότητες τους. Για παράδειγμα, σε πειράματα που έχουν γίνει σε ιστό χόνδρου, έχει αποδειχθεί ότι στατικά και δυναμικά φορτία θλίψης σε συνδυασμό με ημιτονοειδή φορτία διάτμησης αυξάνουν τον μεταβολισμό του ιστού και την ανάπτυξή του. Επίσης σε ιστούς μυών που παράγονται στο εργαστήριο, αποδείχθηκε ότι αυτοί που υποβάλλονταν σε κυκλικά φορτία είχαν βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες. Με αυτό τον τρόπο η ιστομηχανική μιμείται την λειτουργία του ανθρώπινου σώματος σε περιβάλλον εργαστηρίου, ώστε να παραχθούν πλήρως λειτουργικοί ιστοί.^[3,4]

3.4

Βασικά ζητήματα ιστομηχανικών εφαρμογών

Όπως είδαμε και παραπάνω, οι ζωντανοί ιστοί οφείλουν τις ιδιότητες και τη λειτουργικότητά τους σε μια πληθώρα συνθηκών και παραγόντων. Η φύση του μικροπεριβάλλοντος στο οποίο αναπτύσσεται ο ιστός, η επικοινωνία και αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων και οι μεταβολικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα πρέπει να αναπαρασταθούν με ακρίβεια στο εργαστήριο ώστε ο νέος ιστός που θα παραχθεί να είναι πλήρως λειτουργικός. Γενικά λοιπόν, οι επιστήμονες χρειάζονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες για την λειτουργία του ιστού μέσα στο σώμα (*in vivo*), ώστε να τις χρησιμοποιήσουν σαν οδηγό για την παραγωγή νέων ιστών.

Στην παράγραφο αυτή δεν σκοπεύουμε να εξαντλήσουμε τις δυνατές προϋποθέσεις που μπορεί να έχει μια εφαρμογή ιστομηχανικής. Σκοπεύουμε απλά να παραθέσουμε τα βασικά και θεμελιώδη ζητήματα που ανακύπτουν σε κάθε εφαρμογή, ώστε να εξασφαλίζεται η επιτυχία της.

Μια βασική παράμετρος για τον σχεδιασμό ενός πειράματος ανάπτυξης ιστού έξω από το σώμα του οργανισμού (*ex vivo*), είναι η ισορροπία μεταξύ των βιολογικών και των φυσικοχημικών παραγόντων που απαιτούνται για να προκύψει λειτουργικός ιστός. Τα τρία βασικά ζητήματα που ανακύπτουν είναι τα εξής:

➤ Οξυγόνωση του ιστού.

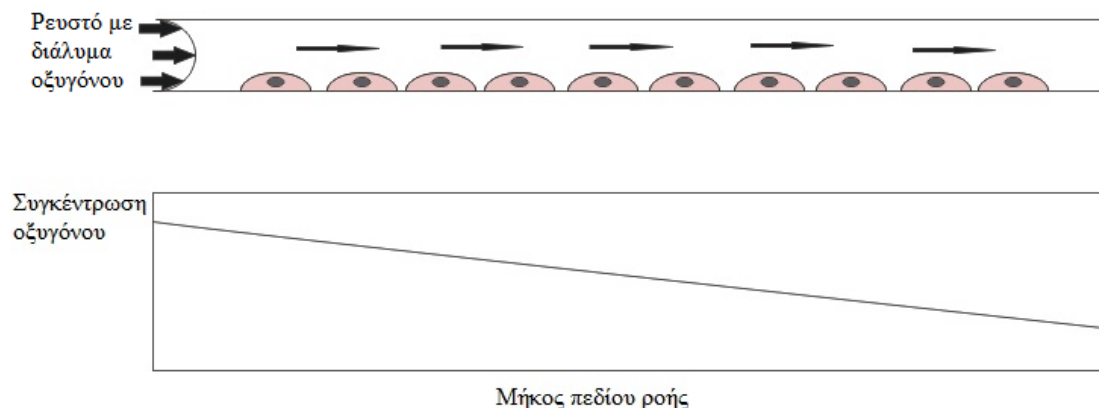
Για την ανάπτυξη υγιούς ιστού είναι απολύτως απαραίτητη η επαρκής ροή οξυγόνου μέσα από αυτόν. Επίσης είναι απαραίτητο να απομακρύνεται το διοξείδιο του άνθρακα, ώστε η συγκέντρωσή του μέσα στον ιστό να παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Το οξυγόνο γενικά δεν είναι γενικά ιδιαίτερα ευδιάλυτο σε υγρές φάσεις, αλλά είναι απαραίτητο για την καλλιέργεια των κυττάρων. Για να είναι επιτυχής η παροχή οξυγόνου στα κύτταρα πρέπει να καλύπτονται δύο βασικές προϋποθέσεις:

- i. Όλα τα κύτταρα θα πρέπει να βρίσκονται υπό φυσιολογική συγκέντρωση οξυγόνου (5-30% κορεσμός της αέριας φάσης).
- ii. Το οξυγόνο θα πρέπει να παρέχεται στον ίδιο ρυθμό που καταναλώνεται ώστε η συγκέντρωση να διατηρείται σταθερή.

Αν η παροχή του οξυγόνου είναι πιο αργή σε σχέση με την κατανάλωση, η τοπική συγκέντρωση πέφτει σε πολύ χαμηλά επίπεδα και τα κύτταρα αδυνατούν να επιβιώσουν. Αν, όμως, η παροχή του οξυγόνου είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωση, η συγκέντρωσή του σταδιακά αυξάνεται και τελικά καταλήγει να είναι επιβαρυντικός παράγοντας στην ανάπτυξη των κυττάρων.

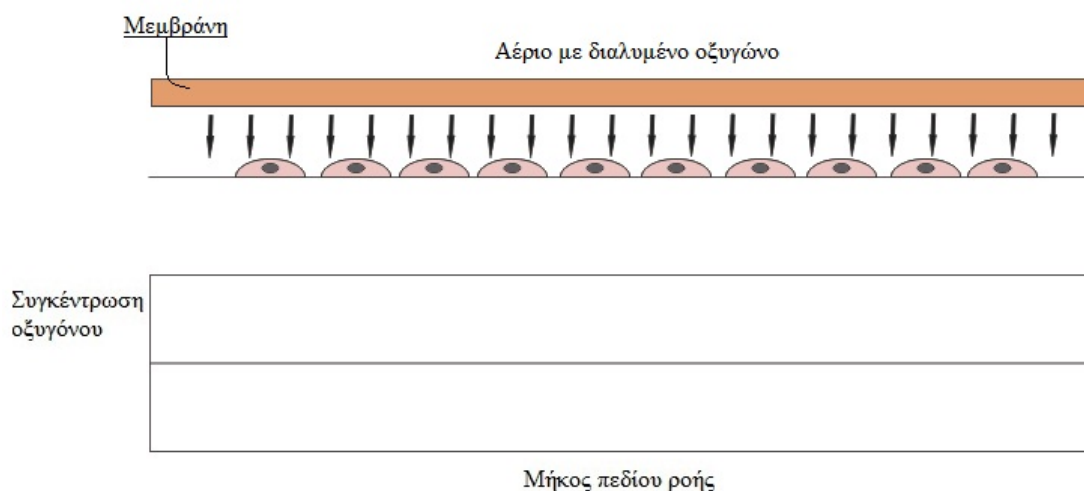
Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι για την παροχή οξυγόνου σε κύτταρα που καλλιεργούνται σε βιοαντιδραστήρες είναι βασικά δύο. Ο πρώτος και πλέον κοινός τρόπος παροχής οξυγόνου σε βιοαντιδραστήρες είναι μέσω ροής ρευστού. Λαμβάνοντας υπόψη την συγκέντρωση του οξυγόνου στο ρευστό και την ταχύτητα της ροής υπολογίζεται η ποσότητα του οξυγόνου που παρέχεται στα κύτταρα στη μονάδα του χρόνου. Στην περίπτωση αυτή ανακύπτει ένα βασικό πρόβλημα. Για να επιτευχθούν οι ιδιότητες του ιστού, συνήθως απαιτείται πολύ υψηλή πυκνότητα κυττάρων στον βιοαντιδραστήρα. Έτσι λαμβάνοντας υπόψη την σχετική χαμηλή διαλυτότητα του οξυγόνου, απαιτούνται πάρα πολύ μεγάλες ταχύτητες ροής για να επιτευχθεί η ζητούμενη συγκέντρωση, πράγμα απαράδεκτο για την καλλιέργεια των κυττάρων. Επίσης, με τη μέθοδο αυτή προκύπτει μεγάλη απόκλιση στην συγκέντρωση του οξυγόνου ανάμεσα στις περιοχές εισόδου και εξόδου της ροής. Αυτό δημιουργεί διαφορές στο μικροπεριβάλλον των κυττάρων από περιοχή σε περιοχή και μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά.



Εικόνα 3.4: Παροχή οξυγόνου μέσω ροής ρευστού.

Για να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα που προκύπτουν από την παραπάνω μέθοδο, έπρεπε να αναπτυχθεί μια νέα μέθοδος που να μην εξαρτάται από την ταχύτητα της ροής και να επιτρέπει πιο ομοιόμορφη παροχή οξυγόνου.

Η δεύτερη μέθοδος παροχής οξυγόνου στα κύτταρα προβλέπει την ύπαρξη μιας μεμβράνης κατά μήκος όλου του χώρου όπου καλλιεργούνται τα κύτταρα. Η μεμβράνη αυτή μεταφέρει το οξυγόνο, διαλυμένο σε κάποιο αέριο στην κατάλληλη συγκέντρωση, από το περιβάλλον στον χώρο όπου καλλιεργούνται τα κύτταρα. Στην περίπτωση αυτή η παροχή οξυγόνου στα κύτταρα δεν γίνεται με ροή αλλά μέσω διάχυση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σχετικά σταθερή και ελεγχόμενη παροχή οξυγόνου σε όλο το χώρο όπου καλλιεργούνται τα κύτταρα. Από την άλλη πλευρά η διάταξη γίνεται σαφώς πιο πολύπλοκη.



Εικόνα 3.5: Παροχή οξυγόνου μέσω διάχυσης αερίου.

➤ Παροχή και απομάκρυνση αυξητικών παραγόντων και πρωτεϊνών.

Οι αυξητικοί παράγοντες και οι πρωτεΐνες διαχέονται πολύ πιο αργά από το οξυγόνο και τα άλλα θρεπτικά συστατικά. Μάλιστα ο ρυθμός διάχυσης των πρωτεϊνών εξαρτάται άμεσα από το μοριακό τους βάρος. Έτσι, ακόμα και αν τα συστατικά αυτά βρίσκονται σε αρκετά μεγάλη συγκέντρωση μέσα στο ρεύμα της ροής, αν η ροή κινείται πολύ γρήγορα πάνω από τα κύτταρα, ενδέχεται να μην φτάσουν ποτέ σε αυτά, ώστε να απορροφηθούν. Επομένως, αν ροή έχει μεγάλη ταχύτητα σε σχέση με την ταχύτητα διάχυσης τους, τα περισσότερα από αυτά τα συστατικά αποβάλλονται στην έξοδο της ροής.

Γνωρίζοντας την ταχύτητα διάχυσης των ουσιών αυτών, μπορεί κανείς να υπολογίσει την ταχύτητα της ροής που τα μεταφέρει, ώστε αυτά να διαχέονται πλήρως και να μην αποβάλλονται αχρησιμοποίητα στην έξοδο. Ο υπολογισμός αυτός είναι σχετικά απλός όταν έχει κανείς επίπεδη και ευθύγραμμη ροή. Από την άλλη πλευρά μπορεί να γίνει εντυπωσιακά πολύπλοκος όσο αυξάνει η πολυπλοκότητα του βιοαντιδραστήρα. Για το σκοπό αυτό υπάρχουν ειδικά προγράμματα που πραγματοποιούν αριθμητική επίλυση για την εύρεση της κατάλληλης ταχύτητας ροής σε κάθε εφαρμογή.

- Παροχή θρεπτικών συστατικών και απομάκρυνση αποβλήτων.

Γνωρίζουμε ότι τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του μικροπεριβάλλοντος των κυττάρων είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη των λειτουργικών ιδιοτήτων των ιστών. Μια μείωση ή αύξηση της συγκέντρωσης μιας ουσίας μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά και να παρεμποδίσει την λειτουργικότητα του ιστού.

Πάντως σε γενικές γραμμές η παροχή των θρεπτικών ουσιών και η απομάκρυνση των αποβλήτων κρίνεται σχετικά ευκολότερη από τις δύο προηγούμενες προκλήσεις, αφού τα θρεπτικά συστατικά έχουν γενικά μεγάλη διαλυτότητα και υψηλούς ρυθμούς διάχυσης σε υδατικά διαλύματα. Ένα ζήτημα που μπορεί να ανακύψει σε πολύπλοκες καλλιέργειες αφορά την πληθώρα των απαιτήσεων. Σε πολύπλοκους βιοαντιδραστήρες που περιέχουν πολλές κατηγορίες κυττάρων, οι απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά μπορεί να διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή. Στην περίπτωση αυτή ο έλεγχος της παροχής γίνεται σχετικά δύσκολος και να αντικρούεται από τις απαιτήσεις σε οξυγόνο και αυξητικούς παράγοντες.^[3,5]

3.5 Ικρίωμα

Τα ικρίωματα ή μήτρες που χρησιμοποιούνται στην ιστομηχανική έχουν κρίσιμη σημασία και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό, όχι μόνο το σχήμα αλλά και τις λειτουργικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Ως ικρίωμα καλείται γενικά ο χώρος πάνω στον οποίο καλλιεργούνται και αναπτύσσονται τα κύτταρα που θα σχηματίσουν τον ιστό. Μετά το πέρας της διαδικασίας αυτής το ικρίωμα μπορεί να παραμένει μαζί με τον ιστό ως παθητικό υλικό, μπορεί να απομακρύνεται με φυσικές ή μηχανικές μεθόδους και μπορεί να είναι και βιοδιασπώμενο, οπότε απομακρύνεται σταδιακά.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στο ικρίωμα ονομάζονται βιοϋλικά. Τα υλικά αυτά είτε έχουν τέτοιες ιδιότητες ώστε να γίνονται αποδεκτά από τον οργανισμό και να είναι δυνατό να εμφυτευτούν μέσα σε αυτόν, είτε έρχονται σε επαφή με βιολογικά υλικά και παράγωγα έξω από τον οργανισμό, οπότε αρκεί να είναι συμβατά με αυτά. Σε κάθε περίπτωση και εφαρμογή τα υλικά απαιτείται να έχουν κάποια γενικά χαρακτηριστικά που θα δούμε στη συνέχεια.

- Επιφανειακές ιδιότητες.

Η αλληλεπίδραση της επιφάνειας ενός υλικού με τα κύτταρα καθορίζεται από μη καθορισμένες επιδράσεις (π.χ. ηλεκτροστατικές δυνάμεις), καθορισμένες επιδράσεις (π.χ. σύνδεση με πρωτεΐνη υποδοχέα) και από την τοπολογία της επιφάνειας. Οι καθορισμένες επιδράσεις επιτυγχάνονται με κατάλληλη επεξεργασία του υλικού του ικρίωματος και συνήθως είναι αρκετά ισχυρές ώστε να εκμηδενίσουν την επίδραση των μη καθορισμένων επιδράσεων, που συνήθως είναι τυχαίες. Η τοπολογία της επιφάνειας του ικρίωματος παίζει πολύ σημαντικό ρόλο αφού επηρεάζει τόσο τις διαδικασίες συναλλαγής ενέργειας όσο και την ίδια τη λειτουργία των κυττάρων.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που μπορεί να έχει μια επιφάνεια ικρίωματος είναι η προσρόφηση πρωτεϊνών. Συγκεκριμένες πρωτεΐνες μπορεί να «κολλούν» σε μια επιφάνεια χάρη σε ηλεκτροστατικές δυνάμεις, υδροφοβικές ιδιότητες και δεσμούς υδρογόνου στη διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ υγρού και στερεού. Οι ιδιότητες της επιφάνειας λοιπόν μπορεί να καθορίσουν το βαθμό, το εύρος και τους μηχανισμούς της προσρόφησης πρωτεϊνών.

Αντίστοιχα κάποια επιφάνεια μπορεί να αντιστέκεται στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Αυτό είναι ένα πολύ χρήσιμο χαρακτηριστικό καθώς δεν θέλουμε τα κύτταρα να κολλάν σε όλες τις επιφάνειες του ικρίωματος, αφού μπορεί να παρεμποδίσουν τη λειτουργία του συνολικού συστήματος. Ένα υλικό που πετυχαίνει να μειώσει αρκετά την προσρόφηση των πρωτεϊνών είναι το οξείδιο του πολυαιθυλενίου (polyethylene oxide, PEO or polyethylene glycol, PEG). Ο μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο επιτυγχάνεται η μη προσρόφηση των πρωτεϊνών φαίνεται να σχετίζεται με την μεγάλη ευλυγισία και τις υδροφιλικές ιδιότητές του.

Επίσης η τοπολογία μαζί με την χημεία της επιφάνειας μπορεί να επηρεάσουν τη συμπεριφορά ενός υλικού. Οι αλλαγές στην τοπολογία μπορεί να καθορίσουν την λειτουργία των κυττάρων αφού επηρεάζουν άμεσα την προσρόφηση των πρωτεϊνών. Επίσης η τοπολογία μπορεί να καθορίσει συγκεκριμένα κανάλια επικοινωνίας και να εμποδίσει ορισμένους υποδοχείς να μεταδώσουν μηνύματα. Συνοψίζοντας, η τοπολογία μπορεί να επηρεάσει την σύνδεση των κυττάρων, την εξάπλωσή τους, την μετανάστευσή τους και τη λειτουργία τους.^[3,6]

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή διαφόρων μορφών στο ικρίωμα, ανάλογα με το μέγεθός τους, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3.1: Μέθοδοι κατασκευής μορφών σε ικρίωμα.^[3,7]

Διάσταση	Μέθοδος
>100μm (supra cellular)	Solvent casting Extrusion Insoluble Gradients
10-100μm (cellular)	Pore size Micropattern Roughness
<10μm (subcellular)	Nanolithography Molecular imprinting Peptide protein grafting

➤ Μηχανικές ιδιότητες.

Όπως είδαμε παραπάνω, είναι πολύ σημαντικό οι μηχανικές ιδιότητες του ιστού που θα κατασκευαστεί με μεθόδους ιστομηχανικής να είναι ίδιες με αυτές του πραγματικού ιστού. Για τον λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε τις μηχανικές ιδιότητες των ιστών. Αυτό γενικά δεν είναι πολύ εύκολο και η μοντελοποίηση των ιστών με βάση γνωστά μη βιολογικά υλικά δεν είναι πάντα ακριβής.

Για την κατασκευή του ικρίωματος θα πρέπει λοιπόν να γνωρίζουμε αν ο πραγματικός ιστός έχει ιδιότητες ελαστικές ή και πλαστικές. Επίσης θα πρέπει να προσδιορίσουμε αν το υλικό έχει «μνήμη» στη φόρτιση, δηλαδή αν εμφανίζει βισκοελαστικές ή και βισκοπλαστικές ιδιότητες. Επίσης, θα πρέπει να γνωρίζουμε αν το υλικό είναι ισότροπο ή ανισότροπο οπότε θα πρέπει να προσδιοριστούν διαγράμματα τάσης-παραμόρφωσης για όλες τις πιθανές διευθύνσεις φόρτισης. Γενικά τα βιολογικά υλικά έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ δύσκολο να μελετηθούν και να μοντελοποιηθούν με βάση την κλασική μηχανική ενώ πολλές ιδιότητές τους είναι μη γραμμικές.

Φυσικά στις περισσότερες εφαρμογές δεν είναι τόσο σημαντικό να γνωρίζουμε με μεγάλη ακρίβεια όλες τις μηχανικές ιδιότητες του υλικού. Αρκεί να γνωρίζουμε το γενικό πλαίσιο, μιας και έχει αποδειχθεί ότι όσο πιο πολύ μοιάζουν οι μηχανικές ιδιότητες του παραγόμενου ιστού με τον πραγματικό, τόσο πιο εύκολα γίνεται αυτός αποδεκτός από τον οργανισμό. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως η μηχανική αστοχία μπορεί να έχει καταστροφικά αποτελέσματα, όπως σε ορθοπεδικές και αγγειακές εφαρμογές. Στις τελευταίες αυτές περιπτώσεις η αναγνώριση των μηχανικών χαρακτηριστικών των υλικών αποκτά ιδιαίτερη σημασία.

➤ Θερμικές και ηλεκτρικές ιδιότητες.

Οι θερμικές ιδιότητες του υλικού είναι πολύ σημαντικές και μπορεί να καθορίσουν το αν μια εφαρμογή είναι δυνατή ή αδύνατη. Όπως είδαμε ο ιστός πρέπει να αναπτυχθεί σε θερμοκρασίες που να προσομοιάζουν το περιβάλλον μέσα στον οργανισμό και είναι υψηλότερες από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Έτσι αν το ικρίωμα είναι πολύπλοκης μορφής θα πρέπει να εξασφαλίζεται ότι υπάρχει σταθερή θερμοκρασία παντού. Η θερμότητα δεν θα πρέπει να απάγεται πολύ γρήγορα αλλά ούτε και να παγιδεύεται σε διάφορα σημεία.

Οι ηλεκτρικές ιδιότητες του υλικού μπορεί να είναι μεγάλης σημασίας όταν πρέπει να ενσωματωθούν αισθητήρες και επενεργητές στο σύστημα. Επίσης, παίζουν σημαντικό ρόλο όταν αναπτύσσουμε ηλεκτρικά ενεργούς ιστούς όπως ο καρδιακός μυς ή οι νευρώνες. Οι ηλεκτρικές ιδιότητες που διερευνώνται περιλαμβάνουν την αγωγιμότητα, πιεζοηλεκτρικά φαινόμενα και τη δυνατότητα συσσώρευσης ενέργειας.

➤ Βιολογικές ιδιότητες.

Η κυρίαρχη βιολογική ιδιότητα των υλικών που μας ενδιαφέρει είναι η βιοσυμβατότητα. Η λέξη αυτή μπορεί να έχει διάφορα νοήματα. Συνήθως περιγράφει το κατά πόσον ένα υλικό είναι κατάλληλο να αλληλεπιδράσει με ζωντανούς ιστούς υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες μιας εφαρμογής. Για το λόγο αυτό ένα υλικό που είναι βιοσυμβατό για κάποια εφαρμογή μπορεί να μην είναι για κάποια άλλη. Σε γενικές γραμμές, όσο καλύτερα μιμείται το υλικό τον πραγματικό ιστό, τόσο πιο βιοσυμβατό θα είναι.

Το μικροπεριβάλλον των κυττάρων είναι γενικά ιδιαίτερο και μπορεί να είναι δύσκολο να βρεθούν υλικά που να μπορούν να αντέξουν σε αυτό. Το pH στον οργανισμό μπορεί να κυμαίνεται από ιδιαίτερα όξινο μέχρι ελαφρώς βασικό. Επίσης μπορεί τοπικά να εμφανίζονται πολύ υψηλές τάσεις, ενώ πολλά φορτία στον οργανισμό είναι κυκλικά, όπως η συστολή και διαστολή του καρδιακού μύα. Τα παραπάνω βάζουν σε δοκιμασία τα περισσότερα υλικά που δεν αρκεί απλώς να αντέξουν σε αυτές τις συνθήκες, αλλά θα πρέπει να αποδίδουν και σε συγκεκριμένες λειτουργίες.

Ένα άλλο μεγάλο ζήτημα για τον χαρακτηρισμό των βιοσυμβατών υλικών είναι η ικανότητάς τους να μην εγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ένα υλικό που μπαίνει στο σώμα μπορεί να είναι γενική ή μπορεί να είναι συγκεκριμένη και να επιτίθεται απευθείας στο μόσχευμα. Αποβολή ενός μοσχεύματος από τον οργανισμό σημαίνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα το αντιμετωπίζει σαν μόλυνση και το απομονώνει από τον υπόλοιπο οργανισμό ενώ ταυτόχρονα προσπαθεί να το καταστρέψει. Η απόρριψη αυτή οδηγεί στον θάνατο του μοσχεύματος ενώ μια εκτεταμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.^[3,6]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [3.1] <http://en.wikipedia.org/wiki/>
- [3.2] Tissue Engineering, B. O. Palsson S. N. Bhatia, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, Κεφάλαιο 1.
- [3.3] Tissue Engineering, B. O. Palsson S. N. Bhatia, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, Κεφάλαιο 5.
- [3.4] Tissue Engineering, B. O. Palsson S. N. Bhatia, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, Κεφάλαιο 9.
- [3.5] Tissue Engineering, B. O. Palsson S. N. Bhatia, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, Κεφάλαιο 13.
- [3.6] Tissue Engineering, B. O. Palsson S. N. Bhatia, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, Κεφάλαιο 15.
- [3.7] Tissue Engineering, B. O. Palsson S. N. Bhatia, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, Κεφάλαιο 16.